

头孢菌素类药物的开发历程处方分析

陈丽珠 夏迪

武警湖北总队医院，湖北省武汉市，430000；

摘要：头孢素类药物具有抗菌谱广、抗菌作用强、耐青霉素酶、临床疗效高、毒性低、过敏反应较青霉素少等优点。目前，已经上市且广泛应用于临床的头孢素类药物已有 70 多种，一般将头孢素类根据开发时间分为五代。目前头孢素类药物的研究热点在于寻找耐药革兰性致病菌敏感随着头孢素类药物的发展和广泛使用，耐药性问题也随之而来。在处方的分析中主要通过各种数据的统计比较研究药物的使用是否合理，特别是其用法、用量配伍禁忌方面是否合理，了解头孢类抗生素使用基本状况，从而促进临床医师对于药物的合理应用，提高使用的安全性。

关键词：头孢素菌；抗菌药物

DOI:10.69979/3029-2808.24.6.033

1 前言

头孢菌素类药物是一大类半合成 β -内酰胺类广谱抗菌药物的总称，从头孢菌素类抗生素开发到目前为止，已发展到第五代，这类药物具有高效、抗菌谱广、耐酸、低毒、耐碱、结构易改变、应用青霉素少等特点，因此在临床上得到广泛应用。自 1962 第一个头孢菌素类药物开发上市，现今已有近七十种头孢菌素类抗生素在临床上应用。是临床中抗菌药物中种类最多最广泛的药物，也是临床上治疗细菌感染必不可少的药物。

2 发展历程

头孢菌素类抗生素最早是在上世纪五十年代末，意大利科学家 Giuseppe Brotzu 从萨丁岛排水沟中提取的顶头孢中分泌出的一种物质，这种物质具有杀灭致人伤寒杆菌物质的作用。后二十世纪 60 年代年牛津大学 Newton 和 Abraham 经过漫长的实验后从这些头孢中提炼出可以不被 β -酰胺酶水解的头孢菌素 C，但由于杀灭细菌能力弱而没有得到临床应用。而后年头孢素 C 的核心结构被化学家们确定，为 7-氨基酸头孢烯酸（简称 7-ACA）后来经研究表明对 7-ACA 的旁键做出修饰可以得到一些抗菌能力较强的抗生素。随后上世纪 60 年代礼来公司发行了第一种头孢菌素类药物抗生素，由此开启了头孢菌素类抗生素为主要抗生素药物的时代。根据开发上市时间，对 β -酰胺酶的稳定性及革兰阳性菌抗菌作用敏感性不同而将头孢 β -酰胺菌素类药物分为四代^[1]。当前在于寻找耐药性 G-敏感，特别是对金黄色葡萄球菌（MRSA）等革兰阳性耐药活性提高的方法或

对超广谱 β -内酰胺酶，对 β -内酰胺酶稳定性增强所谓的“第五代”头孢菌素类抗生素^[2]。

2.1 第一代头孢菌素类药物

第一代头孢菌素类抗生素是在二十世纪六十年代初发现的，大部分的抗菌谱较窄，杀灭革兰阳性菌时效果较好，对一些革兰阴性菌有一定的治疗效果，但是一般杀灭革兰阴性菌时效果较差，最早开发上市的有头孢噻吩、头孢噻啶、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢拉定等^[3]。最开始应用于临床的两种头孢菌素抗生素，但是由于明显的肾脏的毒副作用而黯然的退出临床治疗细菌市场。由此药物化学家们又有头孢氨苄和头孢唑啉等肾毒性相对较小的药物相继开发上市。

第一代头孢菌素类抗生素的主要特点：对青霉素的适应性较好，但容易被各种 β -内酰胺酶水解而失去活性，不能杀灭大多数革兰阴性菌，但对革兰阳性菌治疗效果较好，大部分对肾脏都具有不良影响，某些肾毒性较明显。因此，这类抗菌药物主要用于耐青霉素金黄色葡萄球菌等革兰阳性菌和一些敏感性较好的革兰阴性菌的治疗^[4]。

2.2 第二代头孢菌素类药物

第二代头孢菌素类抗生素是结合前一代药物的优点基础上开发，目前还在临床使用的有头孢克洛、头孢呋辛、头孢西丁等。上世纪 80 年日本药物化学家们研发出了的头孢替安。它属于广谱抗菌药，因为含有 7-甲氧基取代基，所以第二代头孢菌素类抗菌药对于革兰阴性菌临床疗效好，较难被 β -内酰胺酶水解失活。

这类抗生素的特点：杀灭革兰阳性菌的能力与第一代头孢菌素类抗菌素旗鼓相当，但对于革兰阴性菌的治疗效果超过第一代药物。而且第二代头孢类抗生素能够对更多的细菌有疗效，可耐青霉素酶，对 β -内酰胺酶更能保持活性，对于革兰阳性菌感染和部分革兰阴性菌感染的都有治疗效果，由于对肾脏的毒副作用较小，其副作用比以往的药小。临床上主要用于外科感染的预防以及由白喉杆菌、肺炎杆菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌、痢疾阳性变形杆菌引起的呼吸道感染、肠炎、尿路感染等其他器官组织的非铜绿假单细菌感染。头孢呋辛是一种灭菌性的抗生素，在大多数 β -内酰胺酶的作用下可保持活性，并可杀灭多种革兰阳性菌和革兰阴性菌，因此可用于治疗这些病菌混合感染所引发的并发症。

2.3 第三代头孢菌素类药物

第三代头孢菌素随着临床需求而不断研发出的，相较于前两代药物更优良的药物，其目前还参与临床治疗的有头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢噻肟等。这类抗生素部分药物可以透过血脑屏障，因此类如头孢曲松、头孢他啶可以用来治疗肺炎球菌以及一些敏感的革兰阴性菌引起的脑膜炎。但是，由于部分这类抗菌药物在遇到 TEM-1 和 TEM-2 β -内酰胺酶时易失去活性，影响临床治愈率。为了防止头孢菌素类药物被 TEM β -内酰胺酶水解，上世纪 80 年代初开发出了对于 TEM β -内酰胺酶稳定性更高的口服第三代头孢菌素类药物，第三代头孢类抗生素大多为酯化物，在对细菌的治疗时显示了良好的临床疗效，口服时不受溶剂溶解度的影响效果更好，常见的有头孢泊污酯和头孢克肟等^[5]。这些头孢菌素类药物在（7-ACA）母核引入了可使其增强稳定性的基团，因此使其在 A 类 β -内酰胺酶的存在时保持活性。但是由于这些抗生素在临床上随便使用产生了耐受性，导致超广谱 β -内酰胺酶菌株的出现。

这类抗菌素的特点：属于广谱抗菌药，在厌氧菌治疗方面表现了其明显的优点，过敏反应低，在 β -内酰胺酶存在时保持活性。对铜绿假单胞菌这种难治愈的病菌也有作用，可以随着血液流动而分布全身，有一定量可透过血脑屏障；在革兰阳性菌的临床实验中表现了其疗效，但比以往的药物较差，对革兰阴性菌及厌氧菌均具有良好的治疗效果；肾毒性非常小，对于某些病原不明的病症也有一定作用，例如尿路感染，呼吸道感染、败血症和肺炎等^[4]。

2.4 第四代头孢菌素类药物

随着临床应用的的需求而后产生了第四代头孢菌素抗生素，在上世纪药物化学家们开发出的这类药物有：先可诺、悦康凯欣、头孢噻利等。第四代头孢菌素类药物不仅同时具有第三代和第二代药物的优点，可杀灭的细菌范围进一步扩大。这类抗生素对多数革兰阳性菌、阴性菌、厌氧菌有良好的临床疗效，与头孢他啶等药物相比，对于革兰阳性菌的杀菌疗效更强，特别是对一些不敏感、难治愈顽固的病菌如粪链球菌同样变现了很强的治疗作用。这类药物在治疗铜绿假单胞菌引发病症时疗效可与头孢他啶匹敌。可以不被 β -内酰胺酶水解而失去活性。

这类抗生素的特点：抗菌范围较前三代更广，对革兰阳性菌和革兰阴性菌的抗菌治疗效果疗效更高。

3 研究近况

在今年的的头孢菌素类药的研发中，主要致力于修饰 7-位和 3-位母核，从而得到抗菌谱更广，抗菌活性更高，稳定性更高的药物。

3.1 正在研发中的新型头孢菌素类药物

近期的药物科学家们对于头孢菌素类药的研究中主要修饰母核的 7-位氨基，在 3-位氨基上引入各种基团。药物化学家们在致力于寻找对 MRSA 治疗效果更高的头孢类抗菌药，在 Kazuko 等^[6]报道了 C-01，这类化合物是在 7-ACA 和 3 位上引入亚胺基取代基，可增强对于肺炎球菌等菌的杀菌强度。Tomasz 等^[7]报道了 C-02 在 C3 是苯取代咪唑环时对 MRSA 的杀菌能力尤其突出。在 Lee 等^[8]Chan 等报道了分别在母核 3-位连有硫取代含氮芳杂环和在 7-位取代基是吩噻是，都对金黄色葡萄球菌敏感。Roman 等^[9]报道了 C-06，即化合物在母核 7-位氨基侧链上与苯基、奈基、或吡啶基相连。C-06 对革兰阳性菌的杀菌能力治疗效果良好。C-07 类化和药物 ESBL 和 MRSA 都具有活性。

在近年来的头孢菌素类药物的研究中，不仅在抗金黄色葡萄球菌的品种上取得成果，在抗铜绿假单胞菌的研究中也有了重大突破。头孢类化合物 Ceflurenam^[10]在 2007 年已经进入三期临床试验，在实验中表示 E-1077 可以抑制 90%的链球菌和大多数的大肠杆菌。经临床试验发现在在对于泌尿感染的治疗中 E-1077 的治愈率更高。

3.2 前药型头孢菌素类药物

随着临床需要的发展,对于头孢菌素类药物的要求也越来越高,尤其是在水溶性和对于 β -内酰胺酶的稳定性,因此可以将头孢菌素类药物制成前药在结构在进行修饰。

Tomoyasu 等^[11]再其论文中表示 P-01 类化合物,是磷酰胺类头孢菌素类的衍生物,是在其母核上引入磷酰基基团,因此在溶剂中的水溶性大大提高,溶解度提高。最为前药型药物,P-01 必须要经水解磷酰胺键断裂才能够释放活性。随后,又开发出了类似 P-01 药物的 P-02 药物,P-02 药物不仅展现了其抗菌谱更广的广谱抗菌型的优点,又展现了其在体内的对于 β -内酰胺酶存在时强大的保持活性能力。

在 2007 年已经注册的氨基丙氨酸类头孢菌素类化合物是一种双功能型前药,在 2002 年该文章指出的 P-04,这类氨基丙酰胺类头孢菌素类抗菌素对 G⁺展现了对其高效的杀菌能力。经过长期的临床试验证明在肺炎的金标准药物疗效与疗效的治疗证明,安全性高,与其他头孢菌素类药物的不良反应与其他头孢菌素类药物差不多^[12]。虽然对金黄色葡萄球菌的抗菌活性强,但是该药超广谱 β -内酰胺酶和头孢菌素酶存在时容易失去活性。

4 开发方向

虽然各种头孢菌素类药物能够控制各种病菌,但也带来了许多问题,这里主要有最主要的大问题:即致病菌的改变和对超光谱 β -内酰胺酶的耐药菌增多。其中致病菌改变主要是:感染革兰阴性菌的数量种类增加,尤其是铜绿假单胞菌、肠杆菌科,耐药型的 MRSA 增加。其次耐药菌增加主要表现为:在临床治疗中必须加重药量才能够消灭细菌,尤其是超光谱 β -内酰胺酶的耐药菌的增多。因此临床应用中头孢菌素药物不可滥用,而对于某些容易产生耐药性的药物不到万不得已尽量不使用。

在近年来药物化学家们对于头孢菌素药物的研究中,研究者们正在试图研发出新型药品来解决耐药性的问题。在近年来头孢类抗生素的研究热点主要是以下几个方面:对其母核进行修饰,作为前药,改善药物的活性和抗菌谱,得到活性更高,抗菌谱更广的头孢类抗生素。研究开发可同时对革兰阳性菌和革兰阴性菌都有治疗效果的药物。研发可以控制 β -酰胺酶作用的复合型

头孢类抗生素。寻找对于铜绿假单胞菌、和革兰阳性菌抗菌在临床上治疗效果更高的药物。

5 头孢菌素类药物的使用分析

由于头孢类抗生素抗菌范围广,杀菌能力高,毒副反应较少,是在临床上应用最多的抗生素类药物。

5.1 资料与方法

在陆军总医院 2023 年住院部 50390 个抗处方中随机抽取两千张作为资料来源,进行分析。

收集 2000 张处方的数据,用数理统计法进行统计,根据患者年龄,科别,使用药品种类,使用频率,等方面进行分析。

5.2 结果

在随机抽取的 2000 处方中有 1438 个处方为头孢菌素类抗生素,这里主要讨论四种头孢菌素类药物

表 1 头孢菌素类使用排序

排序	药品名	处方数	比例	类属
1	头孢曲松	681	45.9%	第三代头孢菌素类药物
2	头孢唑啉	342	23.1%	第一代头孢菌素类药物
3	头孢哌酮舒巴坦	287	19.3%	第三代头孢菌素类药物
4	头孢呋辛	127	8.6%	第二代头孢菌素类

表 2 头孢菌素类药物使用情况

类属	处方数	构成比
第一代头孢菌素类药物	342	23.1%
第二代头孢菌素类药物	127	8.6%
第三代头孢菌素类药物	968	65.2%

表 3 头孢菌素类抗生素与其他抗生素联用情况

头孢菌素类药物抗菌药联用	处方数	比例
单用	879	59.3%
两种药物联用	567	38.2%
三种及三种以上联用	37	2.5%

表 4 头孢菌素类药物治疗临床病症情况

诊断	抗菌处方数	头孢菌素类药物处方数	比例
上呼吸道感染	1456	1078	74.1%
肺炎	246	231	94%
咽炎	173	97	56.1%
尿路感染	125	77	61.6%

5.3 讨论

头孢菌素抗生素在临床上广泛使用的同时也产生了许多耐药问题,由表 1 和表二可以看出这类化合物使

用基本合理,但也有小部分的问题依然存在。

在表3中的处方分析中,其中59.3%为单药使用,38.2%为两种药物联用,多种抗生素联用为2.5%。由此可见临床用药更倾向于联合用药,医生们没有考虑到患者的具体状况,往往依据自己以往的经验给药,没有准确的对药物的治疗效果做出正确判断,不仅增大了患者的经济压力,也让患者对其他药物产生了耐药性。对于药物的联用原则为一种药物可治疗病症时不与多种药物联用,尽量不与3种药物联用,尽量不使用抗菌谱广的抗生素。抗菌药物临床应用手册中明确指出,关于呼吸道的感染性的感冒大部分为病毒性的感染,临床上不必要使用抗生素来治疗,使用镇痛药和抗病毒的药品即可。而在治疗这类病症时,临床医师通常会采用抗菌药和抗病毒利巴韦林等药要联用。早期病毒感染和细菌感染并发症类似,医师不能判断具体病原又为了保证疗效,通常会两药联用或者加大剂量。这样不仅会是机体产生耐药性,还不会有疗效,同时也会加重患者的经济负担。所以,临床用药必须要合理,病毒性感染就用抗病毒药。

在处方分析中,笔者注意到医师一般都会为患者选着注射用头孢菌素类抗生素,在医师能够准确判断病原极其病症较轻时建议使用口服类抗生素。

6 结语

头孢菌素类抗生素是临床上使用最多的一类抗生素,品种繁多,可以在多种酶中不被水解保持活性,在临床上具有良好的杀菌能力,目前已有70多种药物应用于临床。头孢菌素类药物根据开发上市的时间可分为5种。近年来的研究重点主要是扩大头孢菌素类抗生素的抗菌范围极其敏感活性。在处方的分析中主要通过各种数据的统计比较研究药物的使用是否合理,特别是其用法、用量配伍禁忌方面是否合理,了解头孢类抗生素使用基本状况,从而促进临床医师对于药物的合理应用,提高使用的安全性。

参考文献

[1]于海军. β -内酰胺类抗生素作用机制及头孢菌素

发展[J]. 石家庄职业技术学院学报, 2009, 21(2): 12-16

[2]张致平. 近年抗感染药物研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 3, 4(增刊): 6-39.

[3]张致平. β -内酰胺类抗生素研究的进展(I)[J]. 中国抗生素杂志, 2000, 25(2): 81-86.

[4]程志刚, 王荣先. 口服头孢菌素研究进展[J]. 天津药学, 2003, 15(6): 52-56.

[5]王进, 刘新民, 张慧琳. 口服头孢菌素的研究及临床应用进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2004, 25(1): 1-5.

[6]KAZUKO K, EIJIROU U, KUNIO A, et al. Cephem derivatives [P]. US 6242437, 2001-06-05.

[7]TOMASZ W, GLINKA G. Cephalosporin antibiotics and prodrugs thereof [P]. US 6599893 B2, 2003-07-29.

[8]LEE C, KIM G, JANG Y, et al. Novel cephalosporin compounds and process for preparation the same [P]. WO 03/072582 A1, 2003-09-04.

[9]ROMAN Z, OAK K, YASUTSUGU U, et al. Bis quaternary MRSA cephem derivatives [P]. US 6265394 B1, 2001-07-24.

[10]KANIYA H, NAITO T, NEGI S, et al. A dose finding study with cefluprenam in complicated urinary tract infections[J]. Jpn Pharmacol Ther, 1997, 25(6): 243.

[11]OMOYASU I, SHOHEI H, YUJI I. Phosphonocephem compound [P]. US 2004/0023943 A1, 2004-02-05.

[12]KASAI M. AS-924, a novel orally active bi-functional prodrug of ceftizoxime, synthesis and relationship between physico-chemical properties and oral absorption [J]. Chen Pharm Bull, 1999, 47(8): 1 081

作者简介: 陈丽珠, 女, 汉族, 湖北宣城, 武警湖北总队医院, 本科, 中级药师, 研究方向: 抗生素的临床应用